

Biomarkers in real-life COPD management

Citation for published version (APA):

Oshagbemi, O. A. (2019). *Biomarkers in real-life COPD management*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20191202oo>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20191202oo](https://doi.org/10.26481/dis.20191202oo)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease characterised by relentless respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar aberrations usually triggered by significant exposure to noxious gases. Diagnosis of COPD should be considered in subjects with respiratory symptoms such as dyspnoea, chronic cough, excessive sputum production and history of tobacco use, although occupational and indoor air pollution also contributes to the disease onset. Spirometry is employed in COPD diagnosis. COPD remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide and it is projected to be the third leading cause of death worldwide by 2030. Additionally, the disease is associated with huge social and economic impacts.

The natural course of COPD is characterised by acute exacerbations, which are defined as the worsening of a patient's condition beyond normal day-to-day variation in symptoms that requires additional pharmacotherapy. Exacerbations of COPD have a considerable impact on health status, lung function and exercise capacity. The goal of management of patients with COPD is to reduce symptoms, improve exercise tolerance, health status and decrease the frequency and severity of exacerbations. In the United Kingdom (UK), £253 million is spent yearly on COPD management, with over half of the costs attributed to exacerbations. Consequently, prevention of exacerbations of COPD is central to the pharmacologic treatment of the disease and multiple options for drug therapy are needed.

Biomarkers such as blood eosinophils and C-reactive proteins (CRP) have been identified as important markers of inflammation in COPD. Clinical data suggest that elevated blood eosinophil counts, present in up to 40% of COPD patients, is a promising biomarker of response to inhaled corticosteroids (ICS). Elevated eosinophil counts have been associated with an increased risk of exacerbations, and patients with eosinophilic inflammation responded better to ICS therapy than non-eosinophilic patients. The Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate End-points (ECLIPSE) investigators identified several biomarkers including CRP believed to be an important marker in COPD. ICS have been reported to attenuate CRP levels. Therefore the current dissertation investigates the role of blood eosinophil and CRP in COPD management. We also examined the trends in exacerbations and the risk of fractures with systemic corticosteroid use.

Findings

In **Chapter 3** we determine the stability of blood eosinophil counts among patients with COPD and the impact of sex, age, smoking and baseline counts. Following our investigations, we found that the stability of blood eosinophils among COPD patients was approximately 90% at 6 months, 82% at 2 years of follow-up and declined

progressively irrespective of comorbidities or drug exposures. Furthermore, patients with baseline blood eosinophil counts $\geq 6\%$ showed higher stability, age and sex also had significant impact on blood eosinophil counts. This is the first study to have investigated the stability trajectory of blood eosinophil counts among COPD patients using longitudinal data. This finding extends our understanding of blood eosinophil as a potential biomarker in COPD management.

Post-hoc analyses of RCTs suggest that patients with elevated blood eosinophil counts ($\geq 2\%$) are more likely to benefit from ICS treatments. Thus, in **Chapter 5** we evaluated the role of absolute or relative blood eosinophil counts in ICS guided therapy among patients with COPD in general practice settings. We found no reduced risk of COPD-related acute exacerbations or hospitalisations/ accident and emergency (AE) visits among patients with high blood eosinophil counts currently exposed to ICS. However, all-cause mortality was reduced among current ICS users with elevated relative blood eosinophil counts, although this effect was not detected with absolute eosinophil counts. While post-hoc analyses of data have reported the potential of blood eosinophil counts as a guide for ICS therapy among COPD patients, conflicting results abound.

Furthermore, discontinuation of corticosteroids is of great importance to clinicians, this is partly due to the potential adverse reactions resulting from abrupt corticosteroid discontinuation and the documented adverse effects of continuous ICS exposure such as pneumonia and fractures. Thus, in **Chapter 6** we evaluated the risk of moderate-to-severe exacerbations, severe exacerbations and all-cause mortality following the withdrawal of ICS compared to continuous ICS users among COPD patients stratified by elevated relative and absolute eosinophil counts. We found no increased risk of moderate and/or severe exacerbations among patients who discontinued ICS irrespective of absolute or relative blood eosinophil counts. The risk of all-cause mortality among patients who discontinued ICS was significantly higher among those with low absolute or relative blood eosinophil counts. We did not find patient groups at increased risk of moderate and/or severe exacerbations following various sensitivity analyses.

The use of a single biomarker to help guide the management of COPD is deemed a “one-eyed” approach; as such we also evaluated the role of CRP in COPD management. Elevated CRP levels have been associated with increased risk of exacerbation requiring hospitalisation and increased risk of mortality among COPD patients. Reports suggest that ICS therapy attenuates CRP levels in COPD. In **Chapter 4**, we explored the risk of moderate-to-severe exacerbations, severe exacerbations and all-cause mortality among COPD patients with elevated levels of CRP exposed to ICS compared to patients never exposed to ICS without elevated CRP levels. We found no reduced risk of moderate and/or severe exacerbations among COPD patients currently exposed to ICS with elevated CRP levels. However, we found an increased risk of all-cause mortality among patients with elevated CRP levels regardless of ICS exposure. Very few researchers have evaluated the role of CRP in guiding ICS use in the improvement of moderate-to-severe or severe

exacerbations. Although ICS has been shown to attenuate the CRP levels among patients with COPD, this reduction in CRP levels might not necessarily mean a reduced risk of exacerbations, considering the fact that significant numbers of COPD patients have normal CRP levels during exacerbations. The heterogeneity of systemic inflammation has been recognised in patients with COPD. These include a high heterogeneity in serum CRP levels and other biomarkers that have been largely attributed to host or disease-related factors.

Considering the burden, and high cost associated with COPD exacerbations, it was essential to understand the trends of exacerbations among COPD patients over time. Consequently, in **Chapter 2** we examined the incidence rates of moderate and severe exacerbations of COPD by age and gender within the UK primary care setting. While several studies have evaluated the incidence and prevalence of COPD as a disease, only a few studies have considered the trend in exacerbations among COPD patients. We found a significant increase in the incidence rates from 2005 to 2013 for the primary endpoint, any exacerbations of COPD. For severe exacerbations, incidence rates increased from 2008 to 2013. Women had higher incidence rates of any exacerbations compared to men throughout the study period but they had similar incidence rates of severe exacerbations for COPD from 2005 to 2013. Incidence rates of any exacerbations of COPD were higher in patients 80 years and older from 2005 to 2008, after which this trend was not observed. We found no objective reduction in exacerbations in our study. In addition to factors mentioned earlier, low adherence to therapy, and improper inhaler technique among COPD patients may have contributed to our findings. Similarly, variations in the incidence of exacerbations seem to follow the incidence of influenza A in the UK, suggesting that this might have had an impact on our results.

The long-term exposure to systemic corticosteroids and the risk of fractures have been well documented. However, In **Chapter 7**, we investigated the effects of intermittent high-dose glucocorticoids (GCs) use and fracture risk among patients with COPD, the impact of proxies of disease severity and the effect of dose. Using a large population-based COPD cohort, we found that exposure to intermittent high-dose glucocorticoids was not associated with an increased risk of any, osteoporotic, hip and clinically symptomatic vertebral fractures in COPD patients compared to patients without COPD. Furthermore, we showed that proxies of disease severity (hospitalisations and emergency visits for COPD in the past year) were associated with an increased risk of any, osteoporotic, hip and clinically symptomatic vertebral fractures among patients with COPD compared to patients without COPD.

Conclusion

In **chapter 8**, we discussed the clinical implications and future perspectives of this thesis for researchers and clinicians. COPD is a heterogeneous disease and biomarkers play an important role in the disease process. The exact mechanism by which ICS reduces exacerbations among patients with elevated blood eosinophil counts remains unclear. However, in view of the findings of this thesis, we conclude

that considering the rising trends of COPD exacerbations, among newly diagnosed COPD patients. It is important that future research is geared towards understanding the role of biomarkers in the management of newly diagnosed COPD patients, taking into consideration prior exacerbations, history of asthma, and ICS exposure prior to follow-up.

Samenvatting

Introductie

Chronisch obstructieve longziekten (COPD) is een alledaagse aandoening die zowel voorkomen, als behandeld kan worden. COPD wordt gekenmerkt door aanhoudende symptomen in de luchtwegen en een gelimiteerde luchtstroom. Dit wordt veroorzaakt door afwijkingen aan de luchtwegen en/of de longblaasjes, als gevolg van een significante blootstelling aan schadelijke gassen. De diagnose van COPD moet overwogen worden bij personen met respiratoire symptomen, zoals kortademigheid, chronisch hoesten, buitensporige slijmproductie en een historie van roken, hoewel luchtvervuiling ook bij kan dragen aan het ontstaan van de aandoening. Bij de diagnose van COPD wordt gebruik gemaakt van spirometrie. COPD is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit wereldwijd en er wordt geschat dat dit in 2030 wereldwijd de derde plek zal innemen als belangrijkste oorzaak. Daarnaast is de aandoening geassocieerd met een grote sociale en economische impact.

Het natuurlijk verloop van COPD wordt gekenmerkt door acute exacerbaties, die gedefinieerd zijn als een periode waarin de conditie van de patiënt ernstiger verslechtert dan toe te wijzen is aan de gemiddelde dagelijkse variatie. Voor de behandeling van deze acute exacerbaties is aanvullende farmacotherapie noodzakelijk. COPD-exacerbaties hebben een aanzienlijke impact op de gezondheidstoestand, de longfunctie en het vermogen om oefeningen uit te voeren. Het doel van de behandeling van patiënten met COPD is om de symptoomlast te verlagen, de gezondheidstoestand en het vermogen om oefeningen uit te voeren te verbeteren, en de frequentie en de ernst van exacerbaties te verlagen. In het Verenigd Koninkrijk (UK) wordt jaarlijks 253 miljoen pond uitgegeven aan de COPD-behandeling, waarbij meer dan de helft uitgegeven wordt aan de behandeling van acute exacerbaties. Om die reden is de preventie van de acute exacerbaties een centraal doel binnen de farmacologische behandeling van COPD-patiënten en hiervoor zijn verschillende therapieën beschikbaar.

Biomarkers, zoals bloed eosinofielen en C-reactief proteïne (CRP), zijn reeds geïdentificeerd als belangrijke ontstekingsmarkers in COPD. Klinische resultaten laten zien dat een verhoogd aantal bloed eosinofielen, aanwezig bij 40% van de COPD-patiënten, een veelbelovende biomarker is voor de mogelijke respons op inhalatiecorticosteroïden. Een verhoogd aantal bloed eosinofielen is geassocieerd met een toegenomen risico op exacerbaties, en patiënten met een eosinofiele ontsteking reageren beter op een behandeling met inhalatiecorticosteroïden dan patiënten zonder verhoogd aantal eosinofielen. De onderzoekers van de ECLIPSE-studie (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate End-points) hebben verschillende biomarkers geïdentificeerd, zoals CRP, waarvan men veronderstelt dat het een belangrijke marker is in COPD-patiënten. Daarnaast is gerapporteerd dat inhalatiecorticosteroïden in staat zijn om

het CRP-niveau te verlagen. Om die reden wordt in dit proefschrift gekeken naar de rol van het aantal bloed eosinofielen en CRP binnen de behandeling van COPD-patiënten. Daarnaast is ook gekeken naar trends binnen het optreden van COPD-exacerbaties en het fractuurrisico bij systemisch corticosteroïde-gebruik.

Uitkomsten

In **hoofdstuk 3** hebben we gekeken naar de stabiliteit van het aantal bloed eosinofielen bij COPD-patiënten en de impact van leeftijd, geslacht, roken en de nulmeting. In het onderzoek vonden wij dat de stabiliteit van bloed eosinofielen bij COPD-patiënten na zes maanden ongeveer 90% was, en na twee jaar 82%. De stabiliteit van bloed eosinofielen nam geleidelijk af in de tijd wat onafhankelijk was van de comorbiditeiten of de blootstelling aan geneesmiddelen. Daarnaast hebben patiënten met een nulmeting (van het aantal bloed eosinofielen) groter dan 6% een grotere stabiliteit. De leeftijd en het geslacht van de patiënt had daarnaast ook een significant effect op het aantal bloed eosinofielen. Dit is de eerste studie waarbij het stabiliteitstraject van het aantal bloed eosinofielen is onderzocht bij COPD-patiënten waarbij gebruik gemaakt werd van longitudinale data. De uitkomst van deze studie vergroot ons begrip over de rol die bloed eosinofielen kan innemen als een potentiële biomarker binnen de behandeling van COPD.

Post-hoc analyses van RCTs suggereren dat patiënten met een verhoogd aantal bloed eosinofielen ($\geq 2\%$) waarschijnlijker zijn om een voordeel te ervaren van de behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Om die reden hebben we in **hoofdstuk 5** gekeken naar de impact van zowel het absolute als het relatieve aantal bloed eosinofielen op de behandeling met inhalatiecorticosteroïden. Dit onderzoek werd uitgevoerd in de eerste lijn. Er werd geen verlaagd risico gevonden voor acute COPD-exacerbaties, ziekenhuisopnames of het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp bij patiënten met een verhoogd aantal bloed eosinofielen die behandeld werden met inhalatiecorticosteroïden. Daarentegen was de mortaliteit wel lager in de groep met een relatief verhoogd aantal bloed eosinofielen die gebruik maakte van inhalatiecorticosteroïde. Dit effect werd niet gezien voor het absoluut aantal bloed eosinofielen. Ondanks dat post-hoc analyses laten zien dat er een mogelijke rol weggelegd is voor het aantal bloed eosinofielen als richtsnoer voor de behandeling met inhalatiecorticosteroïden bij COPD-patiënten, blijven de resultaten tegenstrijdig.

Een ander interessant punt voor artsen is het stoppen van de behandeling met corticosteroïden. Dit wordt enerzijds veroorzaakt door de potentiële bijwerkingen die op kunnen treden wanneer de behandeling met de corticosteroïden abrupt gestopt wordt, maar anderzijds ook de reeds bekende bijwerkingen die op kunnen treden bij een continue blootstelling aan corticosteroïden, zoals pneumonie en fracturen. Om die reden wordt in **hoofdstuk 6** gekeken naar het risico op gematigde – ernstige exacerbaties, ernstige exacerbaties en mortaliteit na het stoppen van de behandeling met corticosteroïden. De groep patiënten bij wie de behandeling gestopt is wordt

vergeleken met een groep patiënten bij wie de behandeling met corticosteroïden is voortgezet, waarbij er in de analyse gestratificeerd is voor het relatief en absoluut verhoogd aantal bloed eosinofielen. In onze analyse werd geen verhoogd risico gevonden op gematigde en/of ernstige exacerbaties bij patiënten bij wie de behandeling met corticosteroïden gestopt was. Dit resultaat was onafhankelijk van het absolute of relatieve aantal bloed eosinofielen. Het mortaliteitsrisico was echter significant hoger bij patiënten die stopten met de behandeling met corticosteroïden bij wie tegelijkertijd sprake was van een laag absoluut of relatief aantal bloed eosinofielen. Daarnaast werden er in de verschillende gevoeligheidsanalyses geen groepen patiënten gevonden voor wie er sprake was van een verhoogd risico op een gematigde en/of ernstige exacerbatie.

Indien er voor het sturen van de behandeling van COPD patiënten slechts gebruik gemaakt wordt van één biomarker, wordt er gesproken over een eenzijdige aanpak. Om die reden hebben we de rol van CRP binnen de behandeling van COPD-patiënten geëvalueerd. Een verhoogd niveau CRP is geassocieerd met een verhoogd risico op een exacerbatie die leidt tot een ziekenhuisopname, en mortaliteit bij COPD-patiënten. Daarnaast suggereert bepaalde literatuur dat het CRP-niveau afneemt door de behandeling met corticosteroïden. In **hoofdstuk 4** hebben we daarom gekeken naar het risico op gematigde – ernstige exacerbaties, ernstige exacerbaties en overlijden bij COPD-patiënten met een verhoogd CRP niveau die behandeld werden met corticosteroïden. Deze groep patiënten werd vergeleken met COPD-patiënten zonder verhoogd CRP-niveau, die daarnaast nooit behandeld zijn met corticosteroïden. In dit onderzoek werd geen verlaagd risico gevonden voor gematigde en/of ernstige exacerbaties bij COPD-patiënten met een verhoogd CRP-niveau die behandeld werden met corticosteroïden. Daarentegen vonden we wel een verhoogd risico op overlijden bij patiënten met een verhoogd CRP-niveau onafhankelijk van de blootstelling aan corticosteroïden. Binnen de literatuur is nog maar weinig aandacht besteed aan de mogelijke rol die CRP kan vervullen binnen de behandeling van gematigde – ernstige en ernstige exacerbaties. Een verlaging van het CRP-niveau als gevolg van een behandeling met corticosteroïden bij COPD-patiënten hoeft niet direct te leiden tot verlaagd risico op het hebben van een exacerbatie. Dit wordt ondersteund door het feit dat er bij een significant aantal COPD patiënten sprake is van een normaal CRP-niveau gedurende een exacerbatie. De heterogeniteit wat betreft de mate van systemische ontsteking is reeds erkend bij patiënten met COPD. Dit omvat ook de hoge mate van heterogeniteit in CRP-niveau in het serum en andere biomarkers. Deze heterogeniteit wordt grotendeels toegedicht aan gastheer- of aandoening-specifieke factoren.

Gezien de ziektelast en de hoge kosten die gepaard gaan met COPD exacerbaties, was het van essentieel belang om de trends in exacerbaties bij COPD patiënten over de tijd te begrijpen. In **hoofdstuk 2** hebben we daarom de incidentie van gematigde en ernstige COPD exacerbaties onderzocht gespecificeerd voor leeftijd en geslacht binnen de eerste lijns zorg in het Verenigd Koninkrijk (UK). Hoewel reeds verschillende studies hebben gekeken naar de incidentie en prevalentie van

COPD als aandoening, hebben weinig studies zich gericht op de trend van exacerbaties bij COPD-patiënten. We vonden een significante toename in de incidentie van 2005 tot 2013 voor het primaire eindpunt; elk type exacerbatie. Voor ernstige exacerbaties nam de incidentie van 2008 tot 2013 toe. Vrouwen hadden een hogere incidentie voor elk type exacerbatie in vergelijking met mannen gedurende de gehele studieperiode maar de incidentie van ernstige exacerbaties was vergelijkbaar tussen mannen en vrouwen van 2005 tot 2013. De incidentie van elk type exacerbatie was ook hoger in patiënten ouder dan 80 jaar van 2005 tot 2008, na 2008 was deze trend niet langer zichtbaar. In deze studie werd ook geen objectieve reductie gezien van het aantal exacerbaties. Als aanvulling op de factoren die eerder al genoemd zijn, kunnen een lage therapietrouw, en een onjuiste inhalatietechniek bij COPD-patiënten mogelijk hebben bijgedragen aan onze bevindingen. Evenzo, variaties in de incidentie van COPD-exacerbaties lijken de incidentie van influenza A in de UK te volgen, wat suggereert dat dit ook mogelijk een impact heeft op onze resultaten.

De relatie tussen een langdurige blootstelling aan een systemische behandeling met corticosteroïden en het risico op een fractuur zijn reeds uitgebreid beschreven. In **hoofdstuk 7** hebben wij gekeken naar het effect van een periodieke behandeling met een hoge dosering glucocorticosteroïde op het fractuurrisico bij COPD-patiënten. Daarnaast is ook gekeken naar de impact van de ziektelast (op basis van afgeleide parameters) en het effect van de dosis. Gebruik makend van een groot COPD-cohort vonden wij dat blootstelling aan een periodieke behandeling met een hoge dosering glucocorticosteroïde niet geassocieerd is met een verhoogd risico op elk type fractuur, een fractuur vanwege osteoporose, een heupfractuur, of een klinisch symptomatisch wervelfractuur bij COPD patiënten, wanneer deze vergeleken worden met patiënten zonder COPD. Daarnaast vonden we dat afgeleide parameters voor de ziektelast (ziekenhuisopnames en bezoeken aan de spoedeisende hulp vanwege COPD in het laatste jaar) geassocieerd waren met een verhoogd risico op elk type fractuur, een fractuur vanwege osteoporose, een heupfractuur, of een klinisch symptomatisch wervelfractuur in COPD patiënten wanneer deze vergeleken werden met patiënten zonder COPD.

Conclusie

In **hoofdstuk 8** worden de klinische implicaties en het toekomstperspectief op basis van dit proefschrift voor onderzoekers en artsen besproken. COPD is een heterogene aandoening en biomarkers spelen een belangrijke rol binnen het ziekteproces. Het exacte mechanisme waardoor inhalatiecorticosteroïden de kans op een exacerbatie verlagen bij patiënten met een verhoogd aantal bloed eosinofielen blijft onduidelijk. Echter, op basis van de resultaten gepresenteerd in dit proefschrift concluderen wij dat het noodzakelijk is om in de toekomst verder onderzoek te doen naar de rol van biomarkers binnen COPD om zo beter te kunnen begrijpen hoe deze ingezet kunnen worden binnen de behandeling van nieuwe COPD-patiënten, gelet op het feit dat het aantal exacerbaties toeneemt bij nieuwe COPD patiënte.